

附件1：9014 微粒制剂指导原则公示稿（第1次）

9014 微粒制剂指导原则

微粒制剂，也称微粒给药系统（microparticle drug delivery system, MDDS），系指药物或与适宜载体（一般为生物可降解材料），经过一定的分散包埋技术制得具有一定粒径（微米级或纳米级）的微粒组成的固态、液态、半固态或气态药物制剂，具有掩盖药物的不良气味与口味、液态药物固态化、减少复方药物的配伍变化，提高难溶性药物的溶解度，或提高药物的生物利用度，或改善药物的稳定性，或降低药物不良反应，或延缓药物释放、提高药物靶向性等作用。

根据药剂学分散系统分类原则，将直径在 $10^{-4} \sim 10^{-9}$ m 范围的分散相构成的分散体系称为微粒分散体系，其中，分散相粒径在 $1 \sim 500 \mu\text{m}$ 范围内统称为粗（微米）分散体系，主要包括微囊、微球等，分散相粒径小于 1000nm 属于纳米分散体系，主要包括脂质体、纳米乳、纳米粒、聚合物胶束、亚微乳等。微囊、微球、亚微乳、脂质体、纳米乳、纳米粒、聚合物胶束等均可作为药物载体。

随着现代制剂技术的发展，微粒载体制剂已逐渐用于临床，其给药途径包括外用、口服与注射等。外用和口服微粒制剂一般将有利于药物对皮肤、黏膜等生物膜的渗透性，注射用微粒制剂一般具有缓释、控释或靶向作用。其中具有靶向作用的药物制剂通常称为靶向制剂。

靶向制剂系指采用载体将药物通过循环系统浓集于或接近靶器官、靶组织、靶细胞和细胞内特定结构的一类新制剂，可提高疗效、和/或降低对其他组织、器官及全身的毒副作用。靶向制剂可分为三类：①一级靶向制剂，系指进入特定组织或器官；②二级靶向制剂，系指药物进入靶部位的特定细胞（如肿瘤细胞）释药；③三级靶向制剂，系指药物作用于细胞内的特定部位。

一、药物载体的类型

（1）微囊 系指固态或液态药物被载体辅料包封成的微小胶囊。通常粒径在 $1 \sim 250 \mu\text{m}$ 之间的称微囊，而粒径在 $0.1 \sim 1 \mu\text{m}$ 之间的称亚微囊，粒径在

27 10~100nm 之间的称纳米囊。

28 (2) 微球 系指药物溶解或分散在载体辅料中形成的微小球状实体。通
29 常粒径在 1~250 μm 之间的称微球，而粒径在 0.1~1 μm 之间的称亚微球，粒
30 径在 10~100nm 之间的称纳米球。

31 (3) 脂质体 系指药物被类脂双分子层包封成的微小囊泡。一般而言，
32 水溶性药物常常包含在水性隔室中，亲脂性药物则包含在脂质体的脂质双分
33 子层中。脂质体有单室与多室之分。小单室脂质体的粒径一般在 20~80nm 之
34 间，大单室脂质体的粒径在 0.1~1 μm 之间，多室脂质体的粒径在 1~5 μm 之
35 间。通常小单室脂质体也可称为纳米脂质体。前体脂质体系指脂质体的前体
36 形式，磷脂通常以薄膜形式吸附在骨架粒子表面形成的粉末或以分子状态分
37 散在适宜溶剂中形成的溶液，应用前与稀释剂水合即可溶解或分散重组脂质
38 质体。

39 (4) 亚微乳 系指将药物溶于脂肪油/植物油中通常经磷脂乳化分散于
40 水相中形成 100~600nm 粒径的 O/W 型微粒载药分散体系，粒径在 50~100nm 之
41 间的称纳米乳。干乳剂系指亚微乳或纳米乳经冷冻干燥技术等制得的固态制
42 剂，该产品经适宜稀释剂水化或分散后可得到均匀的亚微乳或纳米乳。

43 (5) 纳米粒 系指药物或与载体辅料经纳米化技术分散形成的粒径
44 <500nm 的固体粒子。仅由药物分子组成的纳米粒称纳晶或纳米药物，以白蛋
45 白作为药物载体形成的纳米粒称白蛋白纳米粒，以脂质材料作为药物载体形
46 成的纳米粒称脂质纳米粒。

47 (6) 聚合物胶束（亦称高分子胶束）系指由两亲性嵌段高分子载体辅料
48 在水中自组装包埋难溶性药物形成的粒径<500nm 的胶束溶液。属于热力学稳
49 定体系。

50 二、常用载体辅料

51 载体辅料通常可分为以下三类。

52 (1) 天然材料 在体内生物相容和可生物降解的有明胶、蛋白质（如白
53 蛋白）、淀粉、壳聚糖、海藻酸盐、磷脂、胆固醇、脂肪油、植物油等。天然
54 来源的成分需关注动物蛋白、病毒、热原和细菌内毒素等带来的安全风险。

55 (2) 半合成材料 分为在体内可生物降解与不可生物降解两类。在体内

56 可生物降解的有氢化大豆磷脂、聚乙二醇-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺等；不可生
57 物降解的有甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲纤维素盐、羟丙甲纤维素、邻苯
58 二甲酸乙酸纤维素等。

59 (3) 合成材料 分为在体内可生物降解与不可生物降解两类。可生物降
60 解材料应用较广的有聚乳酸、聚氨基酸、聚羟基丁酸酯、乙交酯-丙交酯共聚
61 物等；不可生物降解的材料有聚酰胺、聚乙烯醇、丙烯酸树脂、硅橡胶等。

62 此外，在制备微粒制剂时，可加入适宜的润湿剂、乳化剂、抗氧化剂或表
63 面活性剂等。

64 对于微粒制剂，尤其是脂质体制剂中用到的磷脂，无论是天然、半合成
65 或合成的，都应明确游离脂肪酸、过氧化物、溶血磷脂等关键质量属性。

66 三、生产工艺和过程控制

67 微粒制剂生产过程中应进行过程控制，以确保制剂的质量。并综合考虑
68 已有知识、潜在风险评估技术等，以确定可能影响终产品质量的工艺条件或
69 参数。尤其对于脂质体等微粒制剂应控制生产规模变更（批量大小改变）等
70 工艺过程。

71 四、生产与贮藏期间应检查的项目

72 (一) 有害有机溶剂的限度检查

73 在生产过程中引入有害有机溶剂时，应按残留溶剂测定法（通则 0861）
74 测定，凡未规定限度者，可参考 ICH，否则应制定有害有机溶剂残留量的测定
75 方法与限度。

76 (二) 形态、粒径及其分布的检查

77 (1) 形态观察 微粒制剂可采用光学显微镜、扫描或透射电子显微镜等
78 观察，均应提供照片。

79 (2) 粒径及其分布 应提供粒径的平均值及其分布的数据或图形。测定
80 粒径有多种方法，如光学显微镜法、电感应法、光感应法或激光衍射法等。

81 微粒制剂粒径分布数据，常用各粒径范围内的粒子数或百分率表示，有
82 时也可用跨距表示，跨距愈小分布愈窄，即粒子大小愈均匀。

$$83 \quad \text{跨距} = (D_{90} - D_{10}) / D_{50}$$

84 式中 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 分别指粒径累积分布图中 10%、50%、90%处所对应的粒径。

85 如需作图，将所测得的粒径分布数据，以粒径为横坐标，以频率（每一
86 粒径范围的粒子个数除以粒子总数所得的百分率）为纵坐标，即得粒径分布
87 直方图，以各粒径范围的频率对各粒径范围的平均值可作粒径分布曲线。

88 (三) 载药量和包封率的检查

89 微粒制剂应提供载药量和包封率的数据。

90 载药量是指微粒制剂中所含药物的重量百分率，即

$$\text{载药量} = \frac{\text{微粒制剂中所含药物重}}{\text{微粒制剂的总重}} \times 100\%$$

91 包封率测定时，应通过适当方法（如凝胶柱色谱法、离心法或透析法）
92 将游离药物与被包封药物进行分离，按下式计算包封率：

$$\begin{aligned} \text{包封率} &= \frac{\text{微粒制剂中包封的药量}}{\text{微粒制剂中包封与未包封的总药量}} \times 100\% \\ &= \left(1 - \frac{\text{液体介质中未包封的药量}}{\text{微粒制剂中包封与未包封的总药量}}\right) \times 100\% \end{aligned}$$

93 包封率一般不得低于 80%。

94 (四) 突释效应或渗漏率的检查

95 药物在微粒制剂中的情况一般有三种，即吸附、包入和嵌入。在体外释
96 放试验时，表面吸附的药物会快速释放，称为突释效应。开始 0.5 小时内的
97 释放量要求低于 40%。

98 微粒制剂应检查渗漏率，可由下式计算。

$$\text{渗漏率} = \frac{\text{产品在贮存一定时间后渗漏到介质中的药量}}{\text{产品在贮存前包封的药量}} \times 100\%$$

99 (五) 氧化程度的检查

100 含有磷脂、植物油等容易被氧化载体辅料的微粒制剂，需进行氧化程度
101 的检查。在含有不饱和脂肪酸的脂质混合物中，磷脂的氧化分三个阶段：单
102 个双键的偶合、氧化产物的形成、乙醛的形成及键断裂。因为各阶段产物不
103 同，氧化程度很难用一种试验方法评价。

104 磷脂、植物油或其他易氧化载体辅料应采用适当的方法测定其氧化程度，
105 并提出控制指标。

106 (六) 其他规定

107 微粒制剂，除应符合本指导原则的要求外，还应分别符合有关制剂通则
108 （如片剂、胶囊剂、注射剂、眼用制剂、鼻用制剂、贴剂、气雾剂等）的规
109 定。

110 若微粒制剂制成缓释、控释、迟释制剂，则应符合缓释、控释、迟释制
111 剂指导原则（指导原则 9013）的要求。

112 （七）靶向性评价

113 具有靶向作用的微粒制剂应提供靶向性的数据，如药物体内分布数据及
114 体内分布动力学数据等。

115 （八）稳定性

116 微粒制剂稳定性研究应包括药品物理和化学稳定性以及微粒完整性等，
117 并应符合原料药与制剂稳定性试验指导原则（指导原则 9001）要求。对于
118 脂质体制剂，除应符合上述指导原则的要求外，还应注意相变温度对药品状
119 态的变化、不同内包装形式的脂质体药品的稳定性试验条件，以及标签和说
120 明书上合理使用等内容。对于临用前需采用溶媒配制和/或稀释给药的纳米药
121 物，应关注其在配制和使用条件下的配伍稳定性等。

附件 2：9014 微粒制剂指导原则修订/起草说明

9014 微粒制剂指导原则起草说明

在国内外相关指导原则中，对纳米药物稳定性内容的描述均提出，若纳米药物需稀释和/或配制后给药，需要关注其在配制和使用条件下的稳定性。故对“9014 微粒制剂指导原则”项下“四、生产与贮藏期间应检查的项目”中的“（八）稳定性”增加以下内容：对于临用前需采用溶媒配制和/或稀释给药的纳米药物，应关注其在配制和使用条件下的配伍稳定性等。